

⑬日本国特許庁(JP)

⑭特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54-154724

⑪Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 C 93/14  
C 07 C 51/42  
C 07 C 65/135//  
C 07 B 19/00

識別記号 ⑮日本分類  
16 C 432  
16 C 64

庁内整理番号 ⑯公開 昭和54年(1979)12月6日  
7248-4H  
7824-4H  
6347-4H  
発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭新規な光学活性塩基およびその製造方法

⑰特 願 昭54-50767

⑱出 願 昭54(1979)4月24日

優先権主張 ⑲1978年4月25日 ⑳イギリス  
(GB)㉑16197/78

㉒発 明 者 バーナード・ジョン・アーミテ  
ッジ

イギリス国ノッティンガム・ベ  
ーストン・プラムコート・ドラ  
イブ・ウエスト105

㉓出 願 人 ザ・ブーツ・コンパニー・リミ  
テッド

イギリス国ノッティンガム・セ  
ーン・ロード・ウエスト1

㉔代 理 人 弁理士 浅村皓 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

新規な光学活性塩基およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) (一)-α-(2-メトキシフェニル)エチ  
ルアミン。

(2) (+)-異性体を實質的に含まない(一)-  
α-(2-メトキシフェニル)エチルアミン。

(3) (+)-マンデル酸を用いて形成された(一)-  
(2-メトキシフェニル)エチルアミンの塩を結  
晶化させることによりこのラセミ体塩基を分割す  
ることを特徴とする(一)-α-(2-メトキシ  
フェニル)エチルアミンの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な光学活性塩基に関する。本出願  
人による出版中の日本特許出願第53-26448  
号には、2-アリアルプロピオン酸のキラル  
(chiral)有機酸系塩基による塩を特定条件下  
に加熱する2-アリアルプロピオン酸の不整変換  
方法が示されている。

本発明により、ラセミ体2-(2-フルオロ-  
4-ニブフェニル)プロピオン酸を独占的に  
(+)-異性体を含有する酸に変換しようとする  
場合に、(一)-α-(2-メトキシフェニル)  
エチルアミンから形成された塩を加熱すると、い  
ずれのその他のキラル塩基から形成された塩を用  
いたときよりも良好な結果が達成されることが見  
出された。この異性体は新規化合物である。

従つて、本発明は(一)-α-(2-メトキシ  
フェニル)エチルアミンを提供する。

本発明はまたα-(2-メトキシフェニル)エ  
チルアミンの(+)-マンデル酸により形成され  
た塩の結晶化によりそのラセミ体塩基を分割する  
ことよりなる(一)-α-(2-メトキシフェニ  
ル)エチルアミンの製造方法を提供する。

本発明により、この酸がその塩の2回の結晶化  
により光学的に純粋な(一)-α-(2-メトキシ  
フェニル)エチルアミンを生成せしめることが  
見出された。(+) - 酒石酸を用いた場合には分  
割は生じないし、また、(+)-D, D'-ジベン

ザイル、酒石酸を用いるとほとんど光学的に純粋な塩基を得るには4回の結晶化が必要であり、しかも回収された塩基は十の回転 (rotation) を有した。

本発明を次の例で説明する。本例で比旋光度は室温において、エタノール中 / 重量 / 容量で測定した (但し、純粋な化合物を用いて比旋光度を測定した遊離塩基の場合を除く)。

例 1

$\alpha$  - (2-メトキシフェニル) エチルアミン (16.18、0.107モル) および (+) - マンデル酸 (16.18、0.107モル) を工業用メチル化酒精 (50 ml) 中に入れた温かい溶液を室温で一晩放置した。結晶塩を採取し、冷工業用メチル化酒精で洗浄し、次に塩を真空で乾燥させた。この1部を遊離塩基に変えた。これは  $[\alpha]_D = -92.0^\circ$  を有する  $N$  - イソブチル誘導体としての特徴を有した。塩の残りの部分を工業用メチル化酒精 (35 ml) から再結晶化させ、純粋な (-) -  $\alpha$  - (2-メトキシフェニル) エチルア

ンモニウム (+) - マンデレートを得た。この生成物を水性水酸化ナトリウム (20 ml / N) 中に溶解し、遊離塩基をエーテル中で単離した。エーテル抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させ、次に蒸留し、(-) -  $\alpha$  - (2-メトキシフェニル) エチルアミンを生成した; 沸点:  $125 \sim 127^\circ / 25 \text{ mm}$ 。  
 $[\alpha]_D = -55.6^\circ$ 。 $N$  - イソブチル誘導体は  $[\alpha]_D = -99.3^\circ$  を有した。

例 2

(-) -  $\alpha$  - (2-メトキシフェニル) エチルアミンおよび 2 - (2-フルオロ-4-ピフェニル) プロピオン酸から形成された塩を初期沸点  $112^\circ$  を有する石油留分と混合し、混合物を  $115^\circ$  で72時間加熱した。石油の量は  $115^\circ$  でこの塩の10%を溶解させるような量であった。加熱の完了時点で熱い混合物を水蒸気加熱されたブツクナー漏斗に通し、塩を熱い石油で洗い、次に真空で乾燥させ、塩の収率80%を得た。これを酸性化し、酸混合物をエーテルで

抽出した。エーテル抽出液を水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に蒸発させて、

$[\alpha]_D = +42.1^\circ$  を有する 2 - (2-フルオロ-4-ピフェニル) プロピオン酸を得た。

光学的に純粋な (+) - 2 - (2-フルオロ-4-ピフェニル) プロピオン酸は  $[\alpha]_D = +44.7^\circ$  を有し、この例から酸の1回の再結晶により94.0%の光学純度を有する酸を得ることができる。

比較の目的で、本発明の塩基の代わりに次の塩基を用いて、下記の結果を得た:

塩	塩の収率 (%)	回収された 酸の $[\alpha]_D$ ( $^\circ$ )
(-) - $\alpha$ - (2-メチルペンチル) アミン	80.0	+33.3
(-) - $\alpha$ - (4-イソプロピルピフェニル) エチルアミン	61.2	+34.2
(+) - $\alpha$ - ジクロロヘキシルエチルアミン	61.3	+29.3
(-) - $\alpha$ - (3-クロロフェニル) エチルアミン	49.0	+37.0
(-) - $\alpha$ - (4-フルオロフェニル) エチルアミン	64.0	+37.3
(-) - $\alpha$ - (3-フルオロフェニル) エチルアミン	58.0	+34.9
(-) - $\alpha$ - (2-クロロフェニル) エチルアミン	57.6	+33.6

本発明のキラル塩基がその他の前記キラル塩基のいずれを使用した場合よりも高い比旋光度を有する酸を回収できる塩をより高い収率で生成することが判る。

さらにまた、本発明の塩基を用いて得られた光学純度と同様の純度の2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオン酸を生成する塩を得るためには、これらの塩基から形成された塩は少なくとも1回再結晶させる必要がある。このような追加の再結晶が望ましくない追加の処理工程であることを別にしても、収率を減少させることは明白である。

代理人 浅 村 昭  
外 4 名

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 54 年特許願第 50767 号 (特開 昭 54-154724 号, 昭和 54 年 12 月 8 日 発行 公開特許公報 54-1548 号掲載) については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 ( 2 )

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
C07C 93/14		7162-4H
51/42		8318-4H
59/50		8318-4H
// C07B 57/00		7457-4H

手 続 補 正 書

昭和 60 年 5 月 8 日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和 54 年特許願第 50767 号

2. 発明の名称

新規な光学活性塩基およびその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

在 所  
氏 名  
(名 称)

ザ グープ コンパニー リミテッド

4. 代 理 人

店 所

〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新 大 手 町 ビル デンク 3 3 3

電 話 (211) 3 6 5 1 (代 表)

氏 名

(6669) 浅 村 皓



5. 補正命令の日付

昭和 年 月 日

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄

発明の詳細な説明の欄

8. 補正の内容 別紙のとおり

9. 添付書類の目録

同時に審査請求書を提出してあります。

(1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。

(2) 明細書第1頁下から第4行

「号」のあとに「(特開昭53-112841号)」を加入する。

2. 特許請求の範囲

(1) (一) - α - (2-メトキシフェニル) エチルアミン。

(2) (十) - 異性体を実質的に含まない特許請求の範囲第1項に記載の (一) - α - (2-メトキシフェニル) エチルアミン。

(3) (十) - マンデル酸を用いて形成された (一) - α - (2-メトキシフェニル) エチルアミンの塩を結晶化させることによりこのラセミ体塩基を分割することを特徴とする (一) - α - (2-メトキシフェニル) エチルアミンの製造方法。

(21) Application No. 16197/78 (22) Filed 25 Apr. 1978

(44) Complete Specification Published 19 Aug. 1981

(51) INT. CL.<sup>3</sup> C07C 93/14  
C07B 19/00

(52) Index at Acceptance

C2C	220	226	227	22Y	282	29X	29Y	302
	311	31Y	321	32Y	342	34Y	364	366
	367	36Y	37X	601	620	624	628	62X
	650	658	662	682	697	699	802	AA
	BW	KP	LF					

(72) Inventor: BERNARD JOHN ARMITAGE

(19)

(54) (-)- $\alpha$ -(2-METHOXYPHENYL)ETHYLAMINE

(71) We, THE BOOTS COMPANY LIMITED, a British Company of 1 Thane Road West, Nottingham, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:

5 This invention relates to a novel optical base.

In our cognate U.K. Application 9697/77; 1946/78 (Serial No. 1596032) we have described a process of asymmetric transformation of a 2-arylpropionic acid in which a salt of the acid with a chiral organic nitrogenous base is heated under specified conditions.

10 We have found that when racemic 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid is to be converted to acid containing a preponderance of the (+)-isomer better results are achieved when heating the salt formed from (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine than when using the salt formed from any other chiral base. This isomer is a novel compound.

Accordingly the invention provides (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine.

15 The invention also provides a process for preparing (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine which comprises resolving the racemic base by crystallisation of its salt formed with (+)-mandelic acid.

20 We have found this acid will give optically pure (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine with two crystallisations of the salt. When using (+)-tartaric acid no resolution occurred and using (+)-O,O'-dibenzoyltartaric acid four crystallisations were required to obtain almost optically pure base but the base recovered had + rotation.

The invention is illustrated in the following Examples in which specific rotations were measured at room temperature and in ethanol at a concentration of 1% w/v (except in the case of the free base where the rotation was measured using the neat compound).

25 *Example 1*

A warm solution of  $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine (16.1 g. 0.107 mole) and (+)-mandelic acid (16.1 g., 0.107 mole) in industrial methylated spirit (50 ml) was allowed to stand at room temperature overnight. The crystalline salt was collected, washed with cold industrial methylated spirit and the salt was then dried in vacuo. A portion of this was converted into the free base and characterized as the *N*-isobutyryl derivative which had  $[\alpha]_D = -92.0^\circ$ . The remainder of the salt was recrystallized from industrial methylated spirit (35 ml) to give pure (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylammonium (+)-mandelate. This was dissolved in aqueous sodium hydroxide (20 ml. 1N) and the free base was isolated in ether. The ether extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulphate, evaporated and distilled to give (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine, b.p. 125-127°C/25mm,  $[\alpha]_D = -55.6^\circ$ . The *N*-isobutyryl derivative had  $[\alpha]_D = -99.3^\circ$ .

30 *Example 2*

The salt formed from (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine and 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid was mixed with a petroleum fraction having initial b.p. 112°C and

5

10

15

20

25

30

35

40

the mixture heated at 115°C for 72 hours. The quantity of petrol was such as to dissolve 10% of the salt at 115°C. On completion of the heating the hot mixture was filtered through a steam heated Buchner funnel, the salt washed with hot petrol and dried in vacuo, to give 80.1% yield of salt. This was acidified and the acid mixture extracted with ether. The ether extract was washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated to give 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid having  $[\alpha]_D +42.1^\circ$ .

Optically pure (+)-2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid has  $[\alpha]_D +44.7^\circ$ , and acid having an optical purity of 94.0% can be obtained with one recrystallisation of the acid from this Example.

For the purposes of comparison replacing the base of the invention with the following bases gave the following results:

Base	Yield of salt (%)	$[\alpha]_D$ of acid recovered ( $^\circ$ )
(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine	80.0	+31.3
(-)- $\alpha$ -(4-isopropylphenyl)ethylamine	61.2	+34.2
(+)- $\alpha$ -cyclohexylethylamine	61.3	+29.3
(-)- $\alpha$ -(3-chlorophenyl)ethylamine	49.0	+37.0
(-)- $\alpha$ -(4-fluorophenyl)ethylamine	64.0	+37.3
(-)- $\alpha$ -(3-fluorophenyl)ethylamine	58.0	+34.9
(-)- $\alpha$ -(2-chlorophenyl)ethylamine	57.6	+37.6

It will be seen that the chiral base of the invention gives higher yields of salt from which acid of higher specific rotation is recovered than when using any of the other chiral bases above.

In addition, it is necessary to recrystallise the salts formed from these bases at least once, to obtain salt which would yield 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid of similar optical purity to that obtained using the base of the invention. Such further recrystallisation will obviously reduce the yield still further apart from being an undesirable further processing step.

#### WHAT WE CLAIM IS:

1. (-)- $\alpha$ -(2-Methoxyphenyl)ethylamine
2. A process for preparing (-)- $\alpha$ -(2-methoxyphenyl)ethylamine which comprises resolving the racemic base by crystallisation of its salt formed with (+)-mandelic acid.
3. (-)- $\alpha$ -(2-Methoxyphenyl)ethylamine when obtained by the process claimed in claim 2.

R.D. WALDMAN,  
Agent for the Applicants.